

PROYECTO DE PROSPECTO

Dioxaflex Complex

Diclofenaco Sódico 50 mg

Vitaminas B1, B6, B12

Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA



FÓRMULA

Cada Comprimido Recubierto contiene: Diclofenaco Sódico 50 mg, Tiamina Mononitrato (Vit. B1) 48,53 mg, Piridoxina Clorhidrato (Vit. B6) 50 mg, Cianocobalamina (Vit. B12) 250 mcg. Excipientes: Carboximetilcelulosa Reticulada, Anhídrido Silícico Coloidal, Lactosa, Estearato de Magnesio, Celulosa Microcristalina, Hipromelosa, Dióxido de Titanio, Triacetina, Maltodextrina, Amarillo Óxido Férrico.

Este Medicamento es Libre de Gluten.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Analgésico, antiinflamatorio, antineurítico. Código ATC M01AB55.

INDICACIONES

Afecciones inflamatorias dolorosas no reumáticas con componente neurítico.
Procesos inflamatorios musculoesqueléticos (lumbalgia, cialgia, cervicalgia, poliartritis crónica, artrosis, espondiloartrosis, reumatismo extraarticular, ataque de gota).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Acción farmacológica

Dioxaflex Complex Comprimidos Recubiertos es una combinación de Diclofenaco y las Vitaminas hidrosolubles neurotróficas B1, B6 y B12. El Diclofenaco mediante la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas produce efectos analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos. Las Vitaminas del grupo B cumplen la función de coenzimas de importancia especial en el metabolismo neural, favoreciendo la acción analgésica del Diclofenaco.

El Diclofenaco, nombre químico ácido 2-6-aminofenilacético, es un antiinflamatorio no esteroide derivado del ácido fenilacético. El mecanismo de acción farmacológica resulta en parte de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas y de su liberación durante el proceso inflamatorio. En este sentido, el Diclofenaco inhibe ambas isoenzimas ciclooxigenasas conocidas actualmente (COX1 y COX2). Se ha informado que el Diclofenaco en altas concentraciones inhibe la formación de metabolitos del ácido araquidónico, incluyendo leucotrienos y del ácido 5-hidroxicosatetraenoico (5-HETE). Además, puede inhibir la migración de leucocitos, incluyendo leucocitos polimorfonucleares, hacia el sitio de la inflamación e inhibe la agregación de plaquetas inducida por ADP y colágeno. Diclofenaco impide la liberación de enzimas lisosomales a partir de leucocitos polimorfonucleares e inhibe la producción de superóxido y la quimiotaxis leucocitaria.

Su efecto analgésico se relaciona con la disminución de los mediadores de la vía nociceptiva, bloqueando la generación de impulsos a nivel periférico. Asimismo se postula una acción central, de mecanismo no opioide, a nivel hipotalámico.

Posee además un efecto antipirético vinculado con la disminución de la actividad de las prostaglandinas a nivel hipotalámico, en el centro termorregulador, favoreciendo la pérdida de calor.

La Tiamina se combina con trifosfato de adenosina (ATP) y forma una coenzima, el pirifosfato de tiamina (difosfato de tiamina, cocarboxilasa), que es necesaria para el metabolismo de los hidratos de carbono.

La Piridoxina se convierte en los eritrocitos en fosfato de piridoxal y, en una cantidad menor, en fosfato de piridoxamina, que actúa como coenzima en varios procesos metabólicos de proteínas, hidratos de carbono y lípidos. La Piridoxina está implicada en la conversión del triptofano a ácido nicotínico o a serotonina, descomposición de glicógeno a glucosa-1-fosfato, conversión de glioxilato en glicina, síntesis del ácido gama-aminobutírico (GABA) en el SNC y síntesis de protoporfirina constituyente de la hemoglobina.

La Hidroxocobalamina actúa como coenzima en varias funciones metabólicas, incluyendo el metabolismo de los lípidos e hidratos de carbono y en la síntesis de las proteínas. Es necesaria en el crecimiento, replicación celular, hematopoyesis y en la síntesis de las nucleoproteínas y mielina, debido, en gran parte, a sus efectos sobre el metabolismo de la metionina, ácido fólico y ácido malónico. A dosis elevadas (farmacológicas), la experimentación clínica ha demostrado un marcado efecto antineurítico.

Farmacocinética

El Diclofenaco es absorbido de manera rápida y completa después del pasaje por el estómago. La biodisponibilidad no depende del momento de la ingesta de alimentos. Los valores máximos se alcanzan al cabo de 1-2 horas, más rápido en ayunas que al ingerir una comida. Después de la administración oral los niveles plasmáticos son del orden del 50% de los obtenidos con la misma dosis por vía parenteral.

Las concentraciones plasmáticas terapéuticas se ubican entre 0,7 y 2,0 mg/l.

El Diclofenaco se fija en un 99,7% a las proteínas plasmáticas, principalmente a albúmina (99,4%). El volumen aparente de distribución calculado es de 0,12 - 0,17 l/kg.

El Diclofenaco pasa al líquido sinovial, obteniéndose las concentraciones máximas a las 2-4 horas de haberse alcanzado los valores plasmáticos máximos. La vida media aparente de eliminación a partir del líquido sinovial es de 3-6 horas. Dos horas después de alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas, la concentración del principio activo es más elevada en el líquido sinovial que en plasma y se mantiene más alta durante 12 horas.

En una madre lactante, se han detectado bajas concentraciones de Diclofenaco en leche materna (100 ng/mL). La cantidad estimada que el lactante podría haber ingerido tras amamantar sería equivalente a 0,03 mg/Kg/dosis diaria.

La biotransformación del Diclofenaco tiene lugar parte por glucuronidación de la molécula intacta, pero principalmente por hidroxilación simple y múltiple y metoxilación, dando lugar a varios metabolitos fenólicos (3'-hidroxi-, 4'-hidroxi-, 5-hidroxi-, 4'5-dihidroxi- y 3'-hidroxi-4'-metoxidiclofenaco), la mayoría de los cuales se convierten en gran parte en conjugados glucurónidos. Dos de estos metabolitos fenólicos son biológicamente activos pero en mucho menor grado que el Diclofenaco.

El aclaramiento plasmático del Diclofenaco tras administración sistémica es de 263 + 56 ml/min. La vida media terminal en plasma es de 1-2 horas. Cuatro de los metabolitos, incluyendo los dos activos tienen también vidas media plasmáticas cortas de 1-3 horas. Uno

de los metabolitos, el 3'-hidroxi-4'-metoxidiclofenaco tiene una vida media plasmática mucho más larga. Sin embargo, este metabolito es prácticamente inactivo.

Aproximadamente el 60% de la dosis administrada se excreta con la orina como conjugado glucurónico de la molécula intacta y como metabolitos, la mayoría de los cuales son también convertidos a conjugados glucurónicos. Menos del 1% se excreta como sustancia inalterada. El resto de la dosis se elimina en forma de metabolitos a través de la bilis con las heces.

Los parámetros farmacocinéticos del Diclofenaco se mantienen constantes después de la administración repetida en pacientes sanos, pero en pacientes con insuficiencia renal el fármaco y/o sus metabolitos pueden presentar acumulación (aunque sin significación clínica). Los pacientes con alteración de la función hepática (hepatitis crónica, cirrosis sin descompensación portal) presentan cinética y metabolización del fármaco similares a las de los sujetos sanos.

La absorción gastrointestinal de la Tiamina que se ingiere con los alimentos tiene lugar mediante un mecanismo de transporte activo, mientras que cuando se administra en grandes dosis se absorbe por difusión pasiva. Se distribuye ampliamente en la mayoría de los tejidos corporales alcanzándose las mayores concentraciones en el hígado, corazón y riñón, donde se convierte en ésteres difosfato y trifosfato y se excreta por la leche materna. Dentro de las células, la Tiamina está presente principalmente como difosfato. La Tiamina se metaboliza en el hígado y se elimina por vía renal (casi completamente como metabolitos). La Tiamina no se almacena en el organismo en un grado apreciable. Las cantidades que exceden las necesidades corporales se excretan por la orina en forma de Tiamina sin modificar o de sus metabolitos. Las reservas corporales de Tiamina se ha estimado que son alrededor de 30 mg con alrededor de 1 mg al día de recambio.

Las tres formas de Vitamina B6 (Piridoxina, piridoxal y piridoxamina) se absorben rápidamente en el intestino delgado y posteriormente, las tres formas de la vitamina se convierten en piridoxal fosfato. Se almacenan principalmente en el hígado en el que se produce una oxidación a ácido 4- piridóxico y otros metabolitos inactivos. Los metabolitos inactivos se excretan por la orina. En pacientes con cirrosis, la velocidad de degradación puede aumentar. El piridoxal se elimina por hemodiálisis. A dosis muy altas de Piridoxina, gran parte de la dosis se excreta en la orina sin ningún tipo de transformación; probablemente también se excreta en cierta medida en las heces.

La Vitamina B12, administrada vía oral, se une al factor intrínseco (FI), una glicoproteína segregada por las células parietales. El complejo vitamina B12-FI pasa al intestino, donde la mayor parte del mismo es retenido en receptores específicos de la pared del ileon antes que se absorban fracciones de vitamina; para esta unión a los receptores es necesaria la presencia de calcio y un pH superior a 5,4; la absorción está afectada en pacientes con ausencia de factor intrínseco, síndrome de malabsorción o alteración intestinal; también se absorbe la Vitamina B12 independientemente del FI por difusión pasiva en la pared intestinal, en presencia de cantidades mucho mayores que el consumo dietético normal (5 - 15 microgramos). En el plasma se une extensamente a unas proteínas específicas denominadas transcobalaminas. El hígado es el mayor órgano de almacenamiento de la Vitamina B12. Se distribuye en la placenta y en la leche materna. La bilis es la principal vía de excreción de la Hidroxocobalamina. Las dos terceras partes de la Hidroxocobalamina se excretan por vía biliar y se reabsorben luego por la mucosa ileal, formándose de este modo un ciclo enterohepático. El resto es eliminado por la materia fecal, pudiendo aumentar la cantidad de Hidroxocobalamina en las mismas por la descamación de las células epiteliales del tubo digestivo y también por la síntesis efectuada por las bacterias presentes en el colon. En condiciones normales, la excreción de Hidroxocobalamina por la orina es muy escasa. Al

aumentar progresivamente las dosis administradas, la filtración glomerular se torna cada vez más importante.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis será recomendada por el médico en función de la naturaleza y severidad del cuadro. Como posología media de orientación se aconseja:

Adultos y niños mayores de 12 años

Tratamiento inicial: 1 comprimido recubierto cada 8 horas.

Dosis de mantenimiento: por lo general es suficiente 1 comprimido recubierto cada 12 ó 24 horas. No se debe exceder la dosis máxima de 3 comprimidos recubiertos por día (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

En pacientes de edad avanzada debe procederse con precaución pese a la farmacocinética independiente de la edad.

Modo de administración

Los comprimidos recubiertos deben tomarse sin masticar con abundante líquido junto con las comidas.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a alguno de los componentes del producto, incluyendo el cobalto. Úlceras, hemorragia o perforación gastrointestinal activa. Antecedentes de hemorragia gastrointestinal o perforación (dos ó más episodios diferentes de ulceración o hemorragia comprobados) relacionados con tratamientos anteriores con antiinflamatorios no esteroides (AINE). Pacientes con enfermedad de Crohn activa. Pacientes con colitis ulcerosa activa. Insuficiencia hepática y/o renal severa. Insuficiencia cardíaca congestiva establecida (clasificación II-IV de NYHA), cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular. Pacientes asmáticos con antecedentes de precipitación de ataques agudos de asma, rinitis o urticaria por parte de ácido acetilsalicílico u otros fármacos con acción inhibitoria sobre la síntesis de prostaglandinas (AINE). Alteraciones de la hemostasia o en pacientes anticoagulados. Enfermedad temprana de Leber (atrofia hereditaria del nervio óptico) o ambliopía tabáquica. Psoriasis. Pacientes que reciben levodopa en monoterapia (ver "Interacciones medicamentosas"). Embarazo. Lactancia. Niños menores de 12 años.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Las reacciones adversas pueden reducirse si se utiliza la menor dosis eficaz durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas.

No se debe administrar concomitantemente con otros productos que contengan el mismo principio activo u otros AINE, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (coxib) debido a la falta de evidencia de efectos sinérgicos y a los efectos adversos potenciales aditivos.

Previamente a su administración deben adoptarse medidas de precaución adecuadas, teniendo en cuenta si el paciente ha presentado reacciones de hipersensibilidad.

Diclofenaco

Efectos gastrointestinales asociados al tratamiento con AINE

Al igual que los demás AINE, se ha de tener precaución cuando se prescriba Diclofenaco en pacientes con síntomas indicativos de alteraciones gastrointestinales o con antecedentes de úlcera gástrica o intestinal, hemorragias o perforación. Se recomienda una estrecha vigilancia médica de estos pacientes. El riesgo de hemorragia gastrointestinal es mayor cuando se

utilizan dosis crecientes de AINE en pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente si eran úlceras complicadas con hemorragia o perforación. Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la menor dosis efectiva. Se recomienda prescribir a estos pacientes tratamiento concomitante con agentes protectores (por ejemplo misoprostol o inhibidores de la bomba de protones).

Se aconseja tener precaución en pacientes tratados crónicamente con Diclofenaco, por la posibilidad de generarse enfermedad úlcero péptica, hemorragias digestivas y perforaciones, aún en ausencia de síntomas característicos previos del tracto digestivo superior y con o sin antecedentes de acontecimientos gastrointestinales graves previos.

Los gerontes o pacientes debilitados, parecen tolerar menos las úlceras o hemorragias que otros individuos y la mayoría de los eventos adversos gastrointestinales de extrema gravedad se producen en esta población etaria.

Se debe advertir a los pacientes con antecedentes de toxicidad gastrointestinal, y en especial a los adultos de edad avanzada que comuniquen inmediatamente al médico cualquier síntoma abdominal infrecuente (especialmente los de sangrado gastrointestinal) durante el tratamiento y en particular en los estadios iniciales.

Se debe tener una precaución especial en aquellos pacientes que reciben tratamientos concomitantes que podrían elevar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinal como los corticoides sistémicos, anticoagulantes orales del tipo dicumarínicos, antiagregantes plaquetarios del tipo ácido acetilsalicílico y antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

En caso de hemorragia gastrointestinal o de úlcera, interrumpir inmediatamente el tratamiento.

Los AINE deben administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, pues podrían exacerbar dicha patología.

Riesgos cardiovasculares y cerebrovasculares

Se debe tener una precaución especial en pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca (clasificación I de NYHA), ya que se ha notificado retención de líquidos y edema en asociación con el tratamiento con AINE.

Datos procedentes de ensayos clínicos y los datos epidemiológicos indican de forma consistente un incremento en el riesgo de acontecimientos trombóticos arteriales (por ejemplo infarto de miocardio o accidente cerebrovascular) asociado al uso de Diclofenaco, particularmente a dosis altas (150 mg diarios) y en tratamientos a largo plazo.

En consecuencia, los pacientes que presenten insuficiencia cardíaca congestiva (clasificación I de NYHA) y los pacientes con factores de riesgo cardiovascular (por ejemplo hipertensión, hiperlipidemia, diabetes *mellitus*, hábito tabáquico) solo se deben tratar con Diclofenaco tras una cuidadosa consideración y a dosis de ≤ 100 mg diarios, en el caso de tratamientos de más de 4 semanas. Dado que los riesgos cardiovasculares de Diclofenaco pueden incrementarse con la dosis y la duración del tratamiento, se debe utilizar la dosis diaria eficaz más baja y la duración del tratamiento más corta posible. Se debe reevaluar periódicamente la necesidad de continuación del tratamiento y la respuesta al mismo, especialmente cuando el tratamiento dura más de 4 semanas.

Los pacientes deben estar atentos ante signos y síntomas de acontecimientos trombóticos arteriales graves (por ej. dolor de pecho, respiración entrecortada, debilidad, dificultad para hablar), que puede suceder sin previo aviso. En tales casos, los pacientes deben saber que tienen que acudir inmediatamente al médico.

Efectos hepáticos

Pueden presentarse alteraciones en una o más pruebas hepáticas. Estas anomalías de

laboratorio pueden progresar, permanecer sin cambios o ser transitorias.

Para el monitoreo de la lesión hepática, se recomienda el seguimiento de la transaminasa glutámico pirúvica (TGP).

Se observaron elevaciones de las transaminasas con mayor frecuencia en pacientes artrósicos que en aquellos con artritis reumatoidea. Además de las elevaciones enzimáticas, reportadas en ensayos clínicos y en los sistemas de farmacovigilancia, se han comunicado raros casos de reacciones hepáticas más severas, incluyendo compromiso hepatocelular con y sin ictericia.

En base a la experiencia clínica, se debería controlar las transaminasas dentro de la cuarta a octava semana, luego de haber iniciado un tratamiento crónico con Diclofenaco.

Como ocurre con otros AINE, si las pruebas hepáticas anormales persisten o empeoran, aparecieran signos clínicos y/o síntomas relacionados con enfermedad hepática (por ejemplo náuseas, vómitos, fatiga, prurito, ictericia, *rash*, eosinofilia), el tratamiento debe ser discontinuado por precaución. Puede en algunos casos evidenciarse una hepatitis sin síntomas prodrómicos.

En los pacientes con insuficiencia hepática que inicien tratamiento con Diclofenaco deberá monitorizarse los niveles de transaminasas hepáticas dado que el tratamiento podría empeorar dicho cuadro hepático.

Reacciones anafilactoides

Como ocurre con otros AINE, las reacciones anafilactoides pueden ocurrir en pacientes sin exposición anterior a los componentes del producto.

No se recomienda su administración a pacientes con alergia a la aspirina u a otros AINE.

La alergia típica ocurre en pacientes asmáticos, quienes experimentan rinitis con o sin pólipos nasales o quienes manifiestan broncoespasmo severo, luego de la ingesta de aspirina u otros AINE. Se han reportado reacciones extremadamente graves en tales pacientes.

Riesgos de reacciones cutáneas

Se han descrito reacciones cutáneas graves, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, y necrolisis epidérmica tóxica con una frecuencia muy rara, menor a un caso cada 10000 pacientes en asociación con la utilización de AINE (ver "REACCIONES ADVERSAS"). Los pacientes tienen mayor riesgo de sufrir estas reacciones al comienzo del tratamiento; la aparición de dicha reacción adversa ocurre en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento. Debe suspenderse inmediatamente la administración de Diclofenaco ante los primeros síntomas de eritema cutáneo, lesiones mucosas u otros signos de hipersensibilidad.

Efectos renales

Debido a que se han comunicado casos de retención de líquidos y edema asociado al tratamiento con AINE, incluido el Diclofenaco, los pacientes con mayor riesgo de presentar efectos adversos, en los que se deberá tener especial precaución, son aquellos con alteración previa de la función renal, insuficiencia cardíaca, disfunción hepática, antecedentes de hipertensión arterial, pacientes de edad avanzada, pacientes tratados con diuréticos o con otros medicamentos que puedan afectar la función renal de forma significativa y aquellos con depleción sustancial del volumen extracelular por cualquier causa, por ejemplo en la fase pre o postoperatoria de intervenciones quirúrgicas mayores. Se recomienda en estos pacientes controlar la función renal cuando se administre Diclofenaco.

En pacientes tratados con Diclofenaco raramente se han reportado casos aislados de nefritis intersticial y necrosis papilar.

Una forma secundaria de compromiso renal, asociada con el uso de AINE se observa en pacientes con alteraciones tales como: reducción en el flujo plasmático renal o volumen sanguíneo, donde las prostaglandinas renales tienen un rol de soporte en el mantenimiento de

la perfusión renal. En esos pacientes, la administración de un AINE resulta en un descenso dependiente de la dosis en la síntesis de prostaglandinas y secundariamente en una reducción del flujo plasmático renal, el cual puede precipitar una insuficiencia renal, cuya recuperación puede requerir la discontinuación del tratamiento.

Se han reportado casos aislados de insuficiencia renal significativa en pacientes que recibieron Diclofenaco durante la etapa poscomercialización, pero no se la observó en más de 4000 pacientes en ensayos clínicos internacionales, durante los cuales los valores séricos de creatinina fueron rigurosamente vigilados.

Hubo solamente 11 pacientes (0,3%) en los cuales los valores séricos de creatinina y urea fueron mayores a 2 mg/dl y 40 mg/dl, respectivamente, mientras se les administraba Diclofenaco. Debido a que los metabolitos del Diclofenaco se eliminan primariamente por vía urinaria, es aconsejable vigilar estrictamente y eventualmente ajustar la dosis, a los pacientes bajo tratamiento con este fármaco, especialmente a los que presentan alteración significativa de la función renal.

En casos de enfermedad renal avanzada, todo tratamiento con AINE debe solamente iniciarse bajo estricto control de la función renal.

Porfiria

Debería evitarse el uso de Diclofenaco en pacientes con porfiria hepática, dado que, al igual que con otros AINE, existe la posibilidad de desencadenar crisis de esta patología, presumiblemente a través de la inducción de la sintetasa del precursor porfirínico, ácido delta aminolevulínico.

Meningitis aséptica

Como con otros AINE se ha observado en muy raras ocasiones meningitis aséptica con fiebre y coma en pacientes tratados con Diclofenaco. Si bien lo más probable es que esto ocurra en pacientes con *lupus* eritematoso sistémico u otras enfermedades del tejido conectivo, siempre que se presenten signos o síntomas de meningitis en un paciente en tratamiento con Diclofenaco, deberá considerarse la posibilidad de que ésta se relacione con la administración del fármaco.

Asma pre-existente

Dado que en pacientes aspirinosensibles se han reportado reacciones cruzadas con otros AINE, incluso broncoespasmo, el Diclofenaco no debe administrarse a pacientes con esta sensibilidad a la aspirina y debe utilizarse con precaución en todos los pacientes con asma pre-existente. Asimismo, en pacientes con rinitis alérgica estacional, inflamación de la mucosa nasal (es decir pólipos nasales), enfermedad pulmonar obstructiva crónica o infecciones crónicas del tracto respiratorio (especialmente si están unidos a síntomas similares a la rinitis alérgica), son más frecuentes que en otros pacientes las reacciones por AINE como exacerbaciones de asma (también llamado intolerancia a analgésico / asma por analgésicos), edema de Quincke o urticaria. Por tanto se recomienda precaución especial en estos pacientes. Esto también es aplicable a pacientes que son alérgicos a otras sustancias, por ejemplo con reacciones cutáneas, prurito o urticaria.

Otras precauciones

La actividad farmacológica del Diclofenaco puede disminuir tanto la fiebre como la inflamación y por lo tanto reducir su utilidad como signos diagnósticos de determinadas patologías.

Se han reportado visión borrosa y disminuida, escotomas y/o alteración en la visión de los colores. Si un paciente desarrolla dichas alteraciones, mientras recibe Diclofenaco, se debe discontinuar el fármaco y someter al paciente a exámenes oftalmológicos.

En pacientes tratados con AINE, especialmente durante tratamientos prolongados, es aconsejable evaluar periódicamente los parámetros hematológicos a fin de detectar oportunamente la eventualidad de anemia u otras alteraciones asociadas a su uso. Como otros AINE Diclofenaco puede inhibir temporalmente la agregación plaquetaria. Los pacientes con problemas de hemostasia deben ser cuidadosamente controlados.

Tiamina – Piridoxina – Hidroxocobalamina

Los individuos sensibilizados por exposición profesional a Tiamina que les produjo dermatitis de contacto, pueden experimentar una recaída tras la administración de Tiamina.

Se han producido en adultos casos de dependencia y abstinencia a la Piridoxina con dosis de 200 mg al día durante 30 días aproximadamente.

La administración continuada y a dosis elevadas de Piridoxina se ha asociado con efectos adversos de tipo neurológico consistentes en neuropatía sensorial periférica o síndromes neuropáticos.

Se debe advertir a los pacientes del posible riesgo de fotosensibilidad que puede causar la Piridoxina, manifestándose con síntomas en la piel como erupción, ampollas y vesículas. Se requiere precaución o evitar la exposición a los rayos ultravioleta durante el uso de este medicamento.

Se han comunicado casos de shock anafiláctico y angioedema tras la administración parenteral de la Vitamina B12. Por este motivo se recomienda la administración de una dosis de prueba por vía intradérmica antes de administrar en aquellos pacientes que se sospeche que pudieran ser sensibles a esta vitamina.

Se ha descrito sensibilidad cruzada entre cianocobalamina e Hidroxocobalamina y en pacientes tratados con Hidroxocobalamina se ha informado de la aparición de anticuerpos al complejo Hidroxocobalamina-transcobalamina II.

En pacientes predispuestos, la administración de Hidroxocobalamina puede precipitar una crisis gotosa.

La respuesta terapéutica a la Vitamina B12 disminuye en situaciones tales como uremia, infecciones, déficit de hierro o ácido fólico y con la administración de medicamentos supresores de la médula ósea (ejemplo cloranfenicol).

La administración de Vitamina B12 puede enmascarar una policitemia vera porque la deficiencia de Vitamina B12 puede suprimir los signos de policitemia vera.

Lactosa

Por contener lactosa no debe ser administrado a los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa.

Interacciones medicamentosas

Diclofenaco

Aspirina y otros AINE: administración concomitante desaconsejada debido al efecto aditivo de nefropatía e irritación gástrica de la aspirina. Asimismo no se puede descartar la posibilidad de una disminución de los efectos farmacológicos, interacción documentada para otros AINE, en relación con su desplazamiento de la unión proteica y aumento de su metabolización.

Anticoagulantes: si bien los estudios no han mostrado interacción significativa con anticoagulantes del tipo de la warfarina, se recomienda precaución, ya que tal interacción ha sido comprobada con otros AINE. Debido a que las prostaglandinas desempeñan un rol importante en la hemostasia y los AINE a su vez afectan la función plaquetaria, el tratamiento anticoagulante oral concomitante con todos los AINE, incluido Diclofenaco,

requiere una estricta vigilancia de los pacientes, para evaluar la necesidad de ajustar la dosis de los anticoagulantes.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): pueden aumentar el riesgo de sangrado gastrointestinal por AINE.

Digoxina, metotrexato, ciclosporina: Diclofenaco, al igual que otros AINE, puede afectar las prostaglandinas renales e incrementar las reacciones adversas de ciertos fármacos. La administración de Diclofenaco o el aumento de la dosis administrada puede incrementar las concentraciones séricas de digoxina y metotrexato y aumentar los efectos adversos renales de ciclosporina, particularmente si la función renal está alterada. En el caso de la digoxina, puede ser necesario controlar los niveles séricos de la misma.

Diclofenaco al igual que otros AINE puede aumentar la nefrotoxicidad de la ciclosporina, debido al efecto sobre las prostaglandinas renales. Por tanto, debe administrarse a dosis menores que las que se utilizarían en pacientes no tratados con ciclosporina.

Litio: el Diclofenaco puede disminuir la depuración renal de litio y elevar los niveles plasmáticos del mismo, con el consiguiente riesgo aumentado de efectos adversos. Se recomienda el control de los niveles séricos de litio.

Hipoglucemiantes orales: el Diclofenaco no altera el metabolismo de la glucosa en sujetos normales ni altera los efectos de agentes hipoglucemiantes orales. No obstante, sin relación de causalidad establecida, se han reportado en la etapa poscomercialización, casos aislados en los cuales hubo tanto aumento como disminución del efecto de la insulina y de hipoglucemiantes orales durante el tratamiento concomitante. Por esta razón, se recomienda controlar los niveles de glucosa en sangre como medida de precaución durante el tratamiento concomitante.

Diuréticos: el Diclofenaco, así como otros AINE, puede reducir su acción natriurética prostaglandino-dependiente e inhibir el aumento de la actividad plasmática de la renina luego de su administración, pudiendo asociarse con incremento de los niveles séricos de potasio, esto último en forma más acentuada con los diuréticos ahorradores de potasio.

Fármacos antihipertensivos: al igual que con otros AINE, el uso de Diclofenaco puede disminuir la acción antihipertensiva de fármacos empleados para el tratamiento de la hipertensión arterial como diuréticos, beta-bloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), debido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Por tanto el tratamiento deberá administrarse con precaución y los pacientes, especialmente los de edad avanzada, deberán controlar periódicamente su presión arterial. Los pacientes deberán estar convenientemente hidratados y deberá considerarse el control de la función renal tras instaurar el tratamiento concomitante y de forma periódica. Es particularmente importante en el caso de tratamiento concomitante con diuréticos y IECA, debido al aumento de riesgo de nefrotoxicidad.

Antagonistas del calcio (verapamilo): se ha registrado en algunos estudios una disminución en su eficacia terapéutica por acción del Diclofenaco.

Fármacos que pueden causar una hiperpotasemia: el tratamiento concomitante con fármacos ahorradores de potasio, ciclosporina, tacrolimus o trimetoprima puede asociarse con un aumento de los niveles de potasio, lo cual hace necesaria la monitorización frecuente.

Otros AINE y corticosteroides: la administración concomitante de Diclofenaco y otros AINE o corticosteroides puede aumentar la aparición de efectos indeseados gastrointestinales.

Quinolonas: existen informes aislados de convulsiones que pueden haber sido debidas al uso concomitante de quinolonas y AINE.

Ceftriaxona: hay estudios en los que se ha registrado un incremento de su eliminación por el Diclofenaco.

Inhibidores potentes de CYP2C9: se recomienda precaución cuando se prescribe Diclofenaco junto con inhibidores potentes de CYP2C9 (voriconazol), que incrementan significativamente las concentraciones plasmáticas del Diclofenaco debido a la inhibición del metabolismo del mismo.

Fenitoína y fenobarbital: cuando se utiliza concomitantemente fenitoína con Diclofenaco, se recomienda una monitorización de los niveles plasmáticos de la fenitoína, ya que se espera un aumento a la exposición de la misma. En pacientes bajo tratamiento crónico con fenobarbital, se han reportado reacciones adversas por barbitúricos, luego del inicio del tratamiento con Diclofenaco.

Alcohol: se puede ver potenciada la toxicidad de los AINE.

Misoprostol: se puede ver potenciada la toxicidad con AINE.

Resinas de intercambio iónico (colestiramina): hay estudios en los que se ha registrado una reducción de la eficacia terapéutica del Diclofenaco por reducción de su absorción.

Otros fármacos: en pequeños grupos de pacientes, la administración conjunta de azatioprina, sales de oro, cloroquina, d-penicilamina, prednisolona, doxiciclina, o digitoxina no afectó significativamente los niveles máximos ni los valores del área bajo la curva (ABC) de Diclofenaco.

Unión a proteínas: estudios in vitro no revelan interferencia significativa del Diclofenaco con diversos fármacos, entre ellos, ácido salicílico, tolbutamida, prednisolona o warfarina; benzilpenicilina, ampicilina, oxacilina, clortetraciclina, doxiciclina, cefalotina, eritromicina y sulfametoxazol.

Interacciones con pruebas de laboratorio: efectos sobre la coagulación sanguínea: todo fármaco inhibidor de la prostaglandinsintetasa puede interferir con la función plaquetaria en cierto grado. Las modificaciones descritas en algunas de las pruebas de la coagulación en asociación con el uso de los principios activos parecen carecer de importancia clínica; no obstante se recomienda una cuidadosa observación a fin de detectar eventuales alteraciones significativas.

Tiamina

5-fluorouracilo: en pacientes en tratamiento con 5-fluorouracilo se podría producir deficiencia de Tiamina.

Medicamentos bloqueantes neuromusculares: podría aumentar su efecto.

Piridoxina

Cloranfenicol, hidralazina, corticoides, azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, mercaptopurina, isoniazida, anticonceptivos orales, penicilamina y alcohol: pueden actuar como antagonistas de la Piridoxina, reducir los niveles de la misma y producir anemia o neuritis periférica o aumento de su excreción urinaria.

Fenitoína y fenobarbital: la Piridoxina podría disminuir sus concentraciones plasmáticas.

Estrógenos: pueden aumentar las necesidades de Piridoxina.

Levodopa: no se debe usar simultáneamente con Piridoxina, ya que ésta acelera el metabolismo periférico de la levodopa, por lo que reduce su eficacia, a menos que la levodopa se asocie a un inhibidor de la enzima dopa-carboxilasa (ejemplo: carbidopa o benserazida).

Amiodarona: posible aumento de fotosensibilidad inducida por la amiodarona.

Hidroxicobalamina

Ácido ascórbico: posible pérdida del efecto de la Hidroxicobalamina.

Ácido paraaminosalicílico: disminución de los efectos terapéuticos de la Hidroxicobalamina.

Cloranfenicol parenteral: puede atenuar el efecto de la Vitamina B12.

Prednisona: potenciación del efecto de la Hidroxicobalamina en anemia perniciosa.

Formulaciones de potasio de liberación prolongada, colestiramina, colchicina, neomicina, aminosalicilatos: pueden reducir la absorción de Vitamina B12.

Ácido fólico: en dosis elevadas y continuas, puede reducir las concentraciones de Hidroxicobalamina en sangre.

Anticonceptivos orales: su uso puede hacer que se reduzcan las concentraciones séricas de Vitamina B12.

Interacciones con pruebas de laboratorio: la Hidroxicobalamina interfiere con algunas determinaciones de laboratorio en las que se usan métodos colorimétricos pudiéndose obtener resultados erróneos (ejemplo hematología, coagulación, parámetros urinarios); algunas determinaciones que pueden alterarse son: transaminasas, albúmina, fosfatasa alcalina, bilirrubina en suero y en orina, colesterol, glucosa, tiempo de protrombina, etc. Estas interferencias se deben al intenso color rojo de la Hidroxicobalamina.

Datos preclínicos de seguridad

Se realizaron estudios respecto de la toxicidad crónica en ratas, conejos y porcinos. En las ratas las dosis de 9,0 y 13,5 mg/kg/día de Diclofenaco produjeron leves daños en la mucosa gástrica y lesiones ulcerosas en el ciego. Durante el tratamiento con 15 mg/kg/día se observó en los conejos características típicas de una microcolestasis primaria y secundaria que indica la existencia de un daño hepático. En los porcinos, 5 mg/kg/día de Diclofenaco, dos veces por día también indujo daños en la mucosa gástrica.

Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

Estudios a largo plazo de carcinogenicidad en ratas a las que se administró Diclofenaco Sódico a más de 2 mg/kg/día han revelado no incrementar significativamente la incidencia de tumores. Hubo un pequeño incremento en la presencia de fibroadenoma mamario en ratas con dosis de 0,5 mg/kg/día, pero el incremento no fue significativo para este tipo de tumor.

Un estudio de 2 años de carcinogenicidad realizado en ratones empleando Diclofenaco a dosis por encima de 0,3 mg/kg/día en machos y 1 mg/kg/día en hembras, no reveló ningún potencial oncogénico.

El Diclofenaco no mostró actividad mutagénica en distintas pruebas *in vitro* e *in vivo*, incluyendo estudios cromosómicos y de anormalidad nuclear; administrado a ratas machos y hembras a una dosis de 4 mg/kg/día no afectó la fertilidad.

Fertilidad

Como con otros AINE, el uso de Diclofenaco puede alterar la fertilidad femenina y no se recomienda en mujeres que estén intentando quedar embarazadas. En mujeres con dificultades para concebir o que estén siendo sometidas a un estudio de fertilidad, se debería considerar la suspensión de este medicamento.

Embarazo, efectos teratogénicos

Primer y segundo trimestre de la gestación

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas, puede afectar negativamente a la gestación y/o el desarrollo del embrión-feto. Datos procedentes de estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de aborto, malformaciones cardíacas y gastrosquisis tras el uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas en etapas tempranas de la gestación. El riesgo absoluto de malformaciones cardíacas se incrementó entre el 1% y el 1,5% aproximadamente. Es probable que el riesgo aumente con la dosis y la duración del tratamiento. En animales, se ha observado un aumento de pérdidas pre- y post-implementación y una mayor letalidad embriofetal, cuando se les administra inhibidores de la síntesis de prostaglandinas. Además, se ha notificado una mayor incidencia de malformaciones, como malformaciones cardiovasculares, en los animales a los que se les ha administrado un inhibidor de las síntesis de prostaglandinas durante el periodo de la organogénesis.

Durante el primer y segundo trimestre de la gestación, Diclofenaco no debe administrarse a no ser que se considere estrictamente necesario. Si utiliza Diclofenaco una mujer que intenta quedarse embarazada o durante el primer y segundo trimestre de la gestación, la dosis y la duración del tratamiento deben reducirse lo máximo posible.

No existen datos suficientes sobre la utilización de Hidroxocobalamina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (efectos teratogénicos, embriocidas u otros). La administración de dosis elevadas de Piridoxina durante el embarazo (mayores de 100 a 200 mg al día) puede tener efectos adversos en la función neuronal propioceptiva en el desarrollo del feto y puede producir un síndrome de dependencia de Piridoxina en el neonato.

Tercer trimestre de la gestación

Durante el tercer trimestre de la gestación, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer al feto a:

- Toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del conducto arterial e hipertensión pulmonar).
- Disfunción renal, que puede progresar a fallo renal con oligo-hidroamniosis.

Al final del embarazo, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer a la madre y al neonato a:

- Posible prolongación del tiempo de hemorragia, debido a un efecto de tipo antiagregante que puede ocurrir incluso a dosis muy bajas.
- Inhibición de las contracciones uterinas, que puede producir retraso o prolongación del parto.

Consecuentemente, Diclofenaco, como otros AINE, está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo

Parto y alumbramiento

No se conocen efectos del Diclofenaco sobre el trabajo de parto y alumbramiento en mujeres embarazadas. Sobre la base de lo que ocurre con otros AINE, no es posible descartar totalmente que el Diclofenaco pueda inhibir las contracciones uterinas y demorar el nacimiento.

Lactancia

Como otros AINE, Diclofenaco pasa a la leche materna, en pequeñas cantidades. Debido a las reacciones adversas potencialmente serias que pueden ocurrir en los lactantes, se deberá discontinuar la lactancia o la

administración del producto, teniendo en cuenta la importancia del tratamiento para la madre.

Tiamina, Piridoxina e Hidroxocobalamina se distribuyen en la leche materna. Durante la lactancia no se puede descartar un riesgo para el lactante. La Piridoxina administrada en madres en período de lactancia puede producir efectos supresores de la lactancia, dolor y/o aumento de las mamas.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños menores de 12 años de edad.

Uso en pacientes de edad avanzada

Estos pacientes sufren una mayor incidencia de reacciones adversas a los AINE y particularmente hemorragias y perforaciones gastrointestinales. Además los AINE pueden causar retención de líquidos, pudiendo producir complicaciones cardiovasculares y reducción de la eficacia de los tratamientos antihipertensivos. Se recomienda en estos pacientes utilizar la menor dosis efectiva.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinarias

Aunque no se pudo comprobar que el medicamento afecte la capacidad de conducir automóviles o de operar maquinarias, no puede excluirse la posibilidad que se vea afectada la capacidad de reacción, dado que Diclofenaco puede producir efectos secundarios en el sistema nervioso central (por ejemplo mareos, cansancio).

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas (de ensayos clínicos y/o notificaciones espontáneas o referencias bibliográficas) se clasifican por órganos y sistemas de MedDRA, por orden de frecuencia, las más frecuentes primero. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$), frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Diclofenaco

Las reacciones adversas que se observan con más frecuencia son de naturaleza gastrointestinal. Pueden producirse úlceras pépticas, perforación o hemorragia gastrointestinal, en algunos casos mortales, especialmente en los adultos de edad avanzada. También se han notificado náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, constipación, dispepsia, dolor abdominal, melena, hematemesis, estomatitis ulcerosa, exacerbación de colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. Se ha observado menos frecuentemente la aparición de gastritis.

Las siguientes reacciones adversas incluyen las comunicadas con distintas formas farmacéuticas de Diclofenaco, tanto en tratamientos a corto como a largo plazo.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy raras: trombocitopenia, leucopenia, anemia (inclusive anemia hemolítica y anemia aplásica), agranulocitosis.

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: hipersensibilidad anafiláctica y reacciones anafilactoides (inclusive hipotensión y shock).

Muy raras: angioedema (inclusive edema facial).

Trastornos psiquiátricos

Muy raras: desorientación, depresión, insomnio, pesadillas, irritabilidad, trastornos psicóticos.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: cefalea, mareos.

Raras: somnolencia.

Muy raras: parestesias, alteraciones de la memoria, convulsiones, ansiedad, temblor, meningitis, disgeusia, accidente cerebrovascular.

Trastornos oculares

Muy raras: alteraciones visuales, visión borrosa, diplopia.

Trastornos del oído y del laberinto

Frecuentes: vértigo.

Muy raras: tinnitus, alteración del oído.

Trastornos cardíacos

Poco frecuentes():* infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, palpitaciones, dolor torácico.

Trastornos vasculares

Muy raras: hipertensión, vasculitis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raras: asma (inclusive disnea).

Muy raras: neumonitis.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: náuseas, vómitos, diarreas, dispepsia, dolor abdominal, flatulencia, disminución del apetito.

Raras: gastritis, hemorragia gastrointestinal, hematemesis, diarrea hemorrágica, melena, úlcera gástrica o intestinal (con o sin sangrado o perforación).

Muy raras: colitis (inclusive colitis hemorrágica y exacerbación de la colitis ulcerativa o enfermedad de Crohn), estreñimiento, estomatitis, glositis, alteración esofágica, enfermedad diafragmática intestinal, pancreatitis.

Frecuencia desconocida: colitis isquémica.

Trastornos hepato biliares

Frecuentes: aumento de las transaminasas séricas.

Raras: hepatitis con o sin ictericia, alteración hepática.

Casos aislados: hepatitis fulminante, necrosis hepática, insuficiencia hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: erupción.

Raras: urticaria.

Muy raras: dermatitis ampollosas incluyendo el Síndrome de Stevens-Johnson y la necrolisis epidérmica tóxica (Síndrome de Lyell), eczema, eritema, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, alopecia, reacción de fotosensibilidad, púrpura, púrpura de Henoch-Schonlein, prurito.

Trastornos renales y urinarios

Muy raras: fallo renal agudo, hematuria, proteinuria, síndrome nefrótico, nefritis túbulo-intersticial, necrosis papilar renal.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Raras: edema.

(*) La frecuencia refleja los datos de tratamientos prolongados a altas dosis (150 mg/día).

Datos procedentes de ensayos clínicos y los datos epidemiológicos indican de forma consistente un incremento en el riesgo de acontecimientos trombóticos arteriales (por ejemplo infarto de miocardio o accidente cerebro vascular) asociado al uso de Diclofenaco, particularmente a dosis altas (150 mg diarios) y en tratamientos a largo plazo

Tiamina – Piridoxina – Hidroxocobalamina

Trastornos del sistema nervioso:

Poco frecuente: dolor de cabeza, parestesias y/o alteraciones sensitivas, somnolencia.

Trastornos gastrointestinales:

Poco frecuente: náuseas y vómitos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Poco frecuente: erupción cutánea.

Trastornos del sistema inmunológico:

Poco frecuente: reacciones de hipersensibilidad. La administración repetida de Tiamina puede provocar la aparición de hipersensibilidad tardía con dermatitis de contacto por previa exposición ocupacional.

Otras reacciones adversas que se han notificado con la utilización de los principios activos del medicamento, cuya frecuencia no se ha podido establecer con exactitud al ser notificadas estas reacciones voluntariamente son:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: se ha informado de la aparición de algún caso de trombocitopenia púrpura.

Trastornos del sistema nervioso: mareo, agitación, neuropatía sensorial periférica o síndromes neuropáticos en tratamiento prolongado con Piridoxina y más frecuentemente con dosis elevadas; la neuropatía sensorial puede incluir parestesias y reducción de la propiocepción; los síntomas neuropáticos generalmente disminuyen tras la interrupción del tratamiento; con frecuencia desconocida se podría producir un síndrome de dependencia y abstinencia de Piridoxina, que es más probable cuanto mayores son las dosis y en períodos de tiempo superiores a 1 mes; ocasionalmente la Piridoxina podría producir insomnio y con altas dosis afectación de la memoria.

Trastornos renales y urinarios: cambios en el color y olor de la orina.

Trastornos oculares: hinchazón, irritación, enrojecimiento en los ojos. En algunos pacientes con enfermedad de Leber (atrofia hereditaria del nervio óptico) se ha informado de la aparición de una rápida progresión de la atrofia óptica durante la administración de Vitamina B12.

Trastornos gastrointestinales: molestias abdominales, ocasionalmente diarrea moderada, pérdida de apetito.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: grandes dosis de Piridoxina pueden producir fotosensibilidad, con cambios en la piel como lesiones vesiculares y ampollares (dermatitis bullosa), *rash*, eritema, erupción o prurito, porque podrían inducir un defecto metabólico que afecta a la integridad de la estructura de la piel.

Se ha descrito un caso de aparición de rosácea fulminans tras la ingestión diaria durante unas 2 semanas de suplementos de Vitaminas B (piodermia facial, con nódulos confluentes, papulopústulas y seborrea en cara y cuello).

Trastornos del sistema inmunológico: raramente pueden aparecer reacciones anafilácticas a alguno de los principios activos, con edema, urticaria, disnea, etc. La administración repetida de Tiamina puede provocar en raras ocasiones la aparición de hipersensibilidad tardía. Si se produce una reacción alérgica debe interrumpirse el tratamiento y consultar un profesional sanitario.

Trastornos endocrinos: la Piridoxina administrada a madres en periodo de lactancia puede producir efectos supresores de la lactancia, dolor y aumento del tamaño de las mamas.

SOBREDOSIFICACIÓN

Ante una ingestión accidental o sobredosis corresponde el tratamiento de la intoxicación aguda con AINE, esencialmente vigilancia médica y medidas sintomáticas. La sobredosis no produce un cuadro clínico característico. En caso de sobredosificación, se pueden observar los siguientes síntomas: vómitos, hemorragia gastrointestinal, diarrea, mareos, *tinnitus* o

convulsiones. En el caso de sobredosis significativa es posible que se produzca fallo renal agudo y daño hepático. En relación a las Vitaminas del grupo B en raras ocasiones puede aparecer shock anafiláctico. La administración durante largo tiempo de dosis excesivas de Piridoxina se ha asociado con el desarrollo de neuropatías periféricas graves, como neuropatías sensoriales y síndromes neuropáticos. Puede aparecer fotosensibilidad con lesiones en la piel. Puede aparecer dolor de cabeza, somnolencia, letargo, trastornos respiratorios, incremento de las concentraciones séricas de alanina transaminasa sérica y descenso de las concentraciones séricas de ácido fólico.

Las medidas terapéuticas habituales en caso de sobredosificación son las siguientes: las complicaciones tales como hipotensión, insuficiencia renal, convulsiones, irritación gastrointestinal y depresión respiratoria requieren vigilancia médica y tratamiento sintomático. Las medidas terapéuticas específicas, como la diuresis forzada, diálisis o hemoperfusión son probablemente ineficaces para eliminar los AINE, en razón de su unión proteica elevada y su importante metabolización.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología, en especial:

- *Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247,*
- *Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), Tel.: (011) 4300-2115,*
- *Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.*

El producto puede presentar un olor característico debido a su contenido de vitaminas.

PRESENTACIÓN: Envase conteniendo 15 Comprimidos Recubiertos oblongos, grabados con DIC, color amarillo.

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 25 °C. Mantener en su envase original.

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, **DIOXAFLEX COMPLEX** DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Para información adicional del producto comunicarse con Laboratorios Bagó – Información de Productos, Dirección Médica: infoproducto@bago.com.ar – 011-4344-2216.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nro. 55.547.

Prospecto autorizado por la A.N.M.A.T. Disp. Nro. 12.255/17.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de A.N.M.A.T.: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/> o llamar a A.N.M.A.T. Responde 0800-333-1234.


Ética al servicio de la salud

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.